



MicroPatent® PatSearch Fulltext: Record 4 of 4

Search scope: US Granted US Applications EP-A EP-B WO JP (bibliographic data only) DE-C,B DE-A DE-T DE-U GB-A FR-A

Years: 1836-2010

Patent/Publication No.: JP1314571 OR JP4327525 OR JP5237178 OR JP7246235

Order/Download

Family Lookup

Legal Status

[Go to first matching text](#)

JP1314571 A COMPOSITE ARTIFICIAL BONE MATERIAL TDK CORP

Abstract:

PURPOSE: To form a bone within a short period of time after implantation by adding a cortical bone factor (CBF) being a specific bone inducing factor to a bio-compatible material.

CONSTITUTION: At least 0.05wt.% or more, pref., 0.2-2wt.% of a powdery CBF is added to, mixed with and adhered to a bio-compatible material to obtain a composite artificial bone material. As the bio-compatible material, a porous calcium phosphate sintered body is pref. and one having a pore size of 10-100µm and 100-200µm is especially pref. Pores having a pore size of 18-100µm is suitable for the formation of a bone and increase the carrying area of the CBF. Large pores having a pore size of 100-200µm are useful as communication pores for a blood capillary. The calcium phosphate sintered body is suitably composed of a mixture of porous hydroxyapatite and tricalcium phosphate. The CBF is a powdery proteinaceous substance insoluble in water but soluble in a weak acidic substance and having an MW of 14000-18000 and the N-terminal sequence of the amino acid chain structure thereof has a formula 1 having an MW of 14000-15000 or a formula 2 having an MW of 17000-18000. A weak acid dissolving the CBF is pref. guanidine hydrochloride.

[no drawing]

COPYRIGHT: (C)1989,JPO&Japio

Inventor(s):

NOMA HIROYASU
SHIBAHARA TAKAHIKO
HISADA KAZUO

Application No. JP1988145625A **Filed** 19880615 **Published** 19891219

Original IPC(1-7): A61L002700

Current IPC-R:

	invention	additional
--	-----------	------------

Advanced	A61L002700 20060101	
Core	invention A61L002700 20060101	additional

Priority:

JP1988145625A 19880615

Patents Citing This One:

⇒ JP03063781 B2 20000712

No data available

For further information, please contact:
Tech Support | Billing | Sales

⑫ 公開特許公報(A) 平1-314571

⑪ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成1年(1989)12月19日

A 61 L 27/00

F-6971-4C

審査請求 未請求 請求項の数 7 (全4頁)

⑭ 発明の名称 複合人工骨材料

⑮ 特 願 昭63-145625

⑯ 出 願 昭63(1988)6月15日

⑰ 発 明 者 野 間 弘 康 千葉県習志野市津田沼2-6-10 ルネ津田沼414号

⑱ 発 明 者 柴 原 孝 彦 東京都世田谷区羽根木2-28-4

⑲ 発 明 者 久 田 和 夫 東京都中央区日本橋1丁目13番1号 ティーディーケイ株式会社

⑳ 出 願 人 ティーディーケイ株式会社 東京都中央区日本橋1丁目13番1号

㉑ 代 理 人 弁理士 阿 形 明

明 細 書

1. 発明の名称 複合人工骨材料

2. 特許請求の範囲

1 分子量14,000~18,000、水に不溶性、弱酸性物質に可溶性の粉末状皮質骨因子と生体親和性材料から成る複合人工骨材料。

2 皮質骨因子が以下に示すN-末端配列を有する分子量14,000~18,000のものである請求項1記載の複合人工骨材料:

Tyr-Leu-(Asp又はSer)-(Tyr又はAla)-(Glu又はAsp)-Leu-Leu-Ala-

3 皮質骨因子が以下に示すN-末端配列を有する分子量17,000~19,000のものである請求項1記載の複合人工骨材料:

Tyr-Leu-(Asp又はSer)-Ala-Glu-Leu-(Leu又はGly)-Ala-

4 生体親和性材料がリン酸カルシウム系焼結体である請求項1ないし3のいずれかに記載の複合人工骨材料。

5 リン酸カルシウム系焼結体が孔径10~200 μ mの気孔及び20~50%の気孔率を有する請求項4記載の複合人工骨材料。

6 気孔が孔径10~100 μ mの細孔と孔径100~200 μ mの孔からなる請求項5記載の複合人工骨材料。

7 リン酸カルシウム系焼結体が水酸アパタイトとリン酸三カルシウムとの混合体である請求項4ないし6のいずれかに記載の複合人工骨材料。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、骨形成能に優れた複合人工骨材料に関するものである。さらに詳しくいえば本発明は、骨誘導因子である皮質骨因子(以下CBFという)と生体親和性材料から成る複合人工骨材料に関するものである。

従来の技術

生体親和性材料、例えば水酸アパタイトやリン酸三カルシウムなどのリン酸カルシウム系化合物等は、毒性がなく、生体内において骨と結合しや

すいので、人工骨や人工歯根のような生体硬組織代替材料として利用されている。

しかしながら、このような生体親和性材料は、骨伝導能はあっても骨誘導能はないため、これを人工骨として骨膜欠損している広範囲な骨欠損部や放射線照射を受けた骨欠損部などへの移植には用いることができない。

他方、ユリスト(Urist)らは、骨を塩酸等で脱灰して得た非コラーゲン性タンパク質をBMPと命名し、これが骨誘導能を有することを見出している。

しかしながら、未だこのBMPのタンパクの単体分離は行われておらず、その構造や性質については明らかにされていない。

発明が解決しようとする課題

本発明は、前記した従来の生体親和性材料がもつ骨形成能上の欠点を克服し、移植後短時間で骨形成を可能とする複合人工骨材料を提供することを目的としてなされたものである。

課題を解決するための手段

ば水酸アパタイト、フッ化アパタイト、塩化アパタイト、リン酸三カルシウムなどの焼結体などがある。特に水酸アパタイトは骨生成効果の点で好ましい。これら焼結体の原料リン酸カルシウム系化合物は各種脊椎動物の骨、歯から回収された生体アパタイトのような天然産のものでもよいし、また湿式法や乾式法で製造されたリン酸カルシウムや合成アパタイトのような合成品でもよい。これらは $1 \sim 1000 \mu m$ 程度の粉末又は $0.1 \sim 3 mm$ 程度のか粒状で用いられる。

このリン酸カルシウム系焼結体としては、多孔質のものが好ましく、このようなものとしては、通常孔径 $10 \sim 200 \mu m$ の気孔及び $20 \sim 50\%$ の気孔率を有するものが一般的であり、この中で特に気孔が孔径 $10 \sim 100 \mu m$ の細孔と孔径 $100 \sim 200 \mu m$ の孔からなるものが好ましい。

この $10 \sim 100 \mu m$ の細孔は骨形成に適している上、 $100 \mu m$ より大きい孔に比べてCBFの担持面積を大きくしてCBFの活性を十分に発揮させることができ、この点からも骨形成に役立つ。ま

本発明者らは、優れた骨形成能を有する複合人工骨材料を得るために鋭意研究を重ねた結果、生体親和性材料に骨誘導因子のCBFを加えた複合材料がその目的に適合しうることを見出し、この知見に基づいて本発明をなすに至った。

すなわち、本発明は、分子量 $14,000 \sim 18,000$ 、水に不溶性、弱酸性物質に可溶性の粉末状皮質骨因子と生体親和性材料から成る複合人工骨材料を提供するものである。

この複合人工骨材料は、生体親和性材料に対し、少なくとも 0.05 重量%以上の粉末状皮質骨因子(以下CBFと略記)を加え、混合、付着することにより得られる。CBFは微量でも高効果を有し、その添加量は通常 $0.1 \sim 10$ 重量%程度であり、好ましくは $0.2 \sim 2$ 重量%である。

この際、原料として用いる生体親和性材料としては、例えばリン酸カルシウム系焼結体、バイオガラス、チタン系合金などが挙げられ、これらの中で特に、リン酸カルシウム系焼結体が好ましい。

このリン酸カルシウム系焼結体としては、例え

た、 $100 \sim 200 \mu m$ の大きい孔は骨形成用の養分等を運ぶ毛細血管のための通孔として有用である。

上記リン酸カルシウム系焼結体として好適には、多孔質水酸アパタイトとリン酸三カルシウムとの混合体、例えば多孔質水酸アパタイト 100 重量部と α -リン酸三カルシウム $10 \sim 100$ 重量部との混合物に水を加え $70 \sim 100^\circ C$ において硬化させたものを用いることができる。この場合、さらに加熱処理をして β -リン酸三カルシウムに転化させて得た複合焼結体材料として用いることもできる。

この複合材料は大きな欠損部に用いることができ、取扱いやすいので好ましい。

この複合材料における多孔質水酸アパタイトとリン酸三カルシウムとの配合比は、通常、重量比で $10:1 \sim 1:10$ の範囲のものであり、 $1:7 \sim 7:1$ 特に $1:1 \sim 7:1$ が好ましい。これよりも多孔質水酸アパタイトの量が多くなると気孔率が高くなりすぎて強度が不十分となるし、ま

た、これよりも少なくなると気孔率が低下し多孔質アパタイトの望ましい性質、例えば複合人工骨材としての生体同化能が低下するのを免れない。

次に他方の原料として用いるCBFは、粉末状で、水に不溶性、弱酸性物質に可溶性、分子量14,000～18,000の主としてタンパク質系の骨誘導因子であり、そのアミノ酸連鎖構造はN-末端配列として、Tyr-Leu-(Asp又はSer)-(Tyr又はAla)-(Glu又はAsp)-Leu-Leu-Ala-Asp-(Val又はTyr)-配列や Tyr-Leu-(Asp又はSer)-Ala-Glu-Leu-(Leu又はGly)-Ala-Asp-Val-配列(ここで*印部は未確定である)を含有するものである。N-末端配列が前者のものは分子量14,000～15,000であり(以下このものをCBF- α という)、N-末端配列が後者のものは分子量17,000～18,000である(以下このものをCBF- β という)。

CBFを溶解する弱酸性物質としては、例えば希塩酸、酢酸、乳酸などが挙げられ、特に塩酸グアニジンが好ましい。

このCBFを製造するには、例えば哺乳類特に牛

でN末端付近のアミノ酸配列を分析した。

なお、分子量測定はラエムリ(Laemmli)の方法に準じ、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法により行った。

発明の効果

本発明の複合人工骨材料は、骨形成能に優れ、比較例から明らかなように既知のBMPに比少量のCBFでも有効である上に、従来大きな骨欠損部へブロック人工骨を移植すると、繊維芽細胞(筋肉になる細胞)が骨芽細胞より先に出現し、骨形成量が不十分となる傾向があったが、CBFを用いたことにより骨芽細胞が先に出現してこのような不都合を生じないという顕著な効果を奏する。

したがって、本発明の複合人工骨材料は、整形外科、口腔外科、歯科等の分野での治療用の人工骨、人工歯根の材料として好適である。

実施例

次に実施例により本発明をさらに詳細に説明する。

調製例

の長骨の皮質骨のみを凍結粉碎し、希塩酸で脱灰し、脱脂し、塩酸グアニジン溶液を用いて溶解抽出し、遠心分離し、沈殿を除去した残留物を塩酸グアニジン溶液を用いて溶解し、水で透析し、沈殿物を凍結乾燥し、ゲルろ過により分画精製し、水で透析し、遠心分離し、次いで沈殿物を凍結乾燥するなどの手段が取られる。ゲルろ過に際しては、セファクリル エス(Sephacryl S)-200、セファデックス ジー(Sephadex G)-75カラムなどが用いられる。

さらに具体的方法について述べると、上記分画精製物の中で最も骨誘導活性の強いフラクションをラエムリ(Laemmli)の方法に準じたSDS-PAGEでさらに分離し、セミドライブロットニング(Semidryblotting)装置(サルトリアス(社)製)を用いてイモビロン(PVDF)又はポリブレンコートグラスフィルターに転写し、次いでこれをプロテインシーケンサー(Protein Sequencer)〔アプライド バイオシステム(社)製 Model 477A〕を用いてSDS-PAGEで確認された主たるバンドについ

て成牛長管骨を粉碎し脱灰及び脱脂を行った後、6 M塩酸グアニジンで抽出した。抽出物をセファクリル エス(Sephacryl S)-200(ファルマシア(社)製)によるゲルろ過法で分画精製し、得られた分画精製物の中で最も骨誘導活性の強いフラクションをLaemmliの方法に準じたSDS-PAGEでさらに分離し、次いで透析希釈して得た沈殿物を真空凍結乾燥してCBFを調製した。

実施例 1

CBF(等量のCBF- α とCBF- β) 2.0 mgを水0.15 ccに超音波で分散させ、これをか粒状水酸アパタイト焼結体(粒径400～800 μ m、平均気孔径100 μ m)120 mgに付着させた。この際、減圧中で処理することにより、アパタイト焼結体の細孔内にCBFを担持させた。次いで真空凍結乾燥して複合人工骨材を作成した。このものをマウスの大腿部筋内の5×5×5mmの大きさの部位に移植した。2週間後に骨芽細胞が見られ、新生骨の生成が認められた。

実施例 2、3

実施例1のCBFに代えてCBF- α 及びCBF- β をそれぞれ単独で用いた以外は実施例1と同様にして複合人工骨材を作成した。これらも実施例1と同様の移植結果が得られた。

実施例4

水酸アパタイト焼結体に代えて水酸アパタイトとリン酸三カルシウムとの等量混合焼結体を用いた以外は実施例1と同様にして複合人工骨材を作成した。このものも実施例1と同様の移植結果が得られた。

比較例

CBFに代えてユリスト (Orist) の見出したBMPを用いた以外実施例1と同様にして得た複合人工骨材を用いて同様な移植試験を行った。その結果BMP5mg以上でないでと新生骨が生じなかった。また、BMP5mg用いた場合でも3週間以上経過しないと新生骨が生じなかった。